

Aus dem Institut für Angewandte Physiologie in Marburg
Direktor : Professor Dr. med. F. J. Haberich

**Das Verhalten der Leber bei enteraler Zufuhr
von hypo - und hypertonen Lösungen
tierexperimentelle Untersuchungen**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**dem Fachbereich Humanmedizin
der Philips - Universität**

**vorgelegt
von
Dieter Behm
—
aus Berlin**

1978
—

Marburg 1977
—

Aus dem Institut für Angewandte Physiologie in Marburg
Direktor : Professor Dr. med. F.J. Haberich

Das Verhalten der Leber bei enteraler Zufuhr von
hypo - und hypertonen Lösungen — tierexperimen-
telle Untersuchungen

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps - Universität

vorgelegt von
Dieter Behm
aus Berlin

Marburg 1977



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 23.12.1977
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan : Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent : Prof. Dr. med. R. Dennhardt
Coreferent : Prof. Dr. Dr. H.J. Hering
Tag der Prüfung : 3.3.1978

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Material und Methoden	3
A. Operationstechnik	3
B. Vorbereitung der Katheterschläuche	9
C. Beurteilung der Lage des Vena-hepatica-Katheters	11
D. Durchführung der Versuche	13
E. Statistische Auswertung	14
Kritik der Methodik	15
Ergebnisse	18
A. Normalwerte für Natrium und Kalium im Blut von Aorta, Vena portae, Vena cava und Vena hepatica der Ratte	18
B. Verhalten der Natriumkonzentrationen bei intraduodenaler Stoßinfusion von Wasser	20
C. Verhalten der Natriumkonzentrationen bei intraduodenaler Stoßinfusion von 1,8 % NaCl	22
D. Intraduodenale Dauerinfusion 9 ml/h Wasser : Darstellung eines Einzelversuches	24
E. Verhalten der Natriumkonzentrationen bei intraduodenaler Dauerinfusion von 9 ml/h Wasser	27
F. Verhalten der Natriumkonzentrationen bei intraduodenaler Dauerinfusion von 9 ml/h 1,8 %iger NaCl - Lösung	29
G. Intraduodenale Dauerinfusion 9ml/h Wasser bei Durstratten	31
Diskussion	34
Zusammenfassung	45
Literaturverzeichnis	46

EINLEITUNG

Bereits 1877 vermuteten COHNHEIM und LICHTHEIM, daß die Leber bei entsprechendem enteralen Angebot dem Portalblut Wasser entzieht und dadurch an Volumen zunimmt. Ihre Interpretation stützte sich auf einfache Palpationsbefunde. Die erwähnte Volumenzunahme der Leber bei oraler Wasseraufnahme konnte 1965 von HABERICH und Mitarb. in Rattenversuchen bestätigt werden.

In den letzten Jahren wurde von einigen Autoren die Bedeutung der Leber als Regulationsorgan für den Elektrolyt- und Wasserhaushalt wie auch für den Kohlehydrathaushalt herausgestellt (NIIJIMA, 1969; HABERICH, 1968; DENNHARDT und Mitarb., 1971; LYDTIN, 1969). Jedoch sind die Kenntnisse der Regulationsvorgänge sowohl unter physiologischen wie auch pathophysiologischen Bedingungen noch sehr gering. Die Leber und der Portalkreislauf sind unter anderem Rezeptororgane, von denen Afferenzen über den Nervus vagus verlaufen (DENNHARDT und Mitarb., 1971; NIIJIMA, 1969).

In welchem Umfang hat die Leber Bedeutung für die Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes? Durch die Zwischenschaltung der Leber zwischen dem enteralen und dem parenteralen Raum kann sie die nicht homoiostatische Zusammensetzung des Portalblutes kontrollieren und den Verhältnissen im großen Kreislauf anpassen.

Die Kenntnis der Regulationseigenschaften der Leber erscheint uns wichtig, um die Möglichkeiten und Grenzen der enteralen Zufuhr von Wasser und Elektrolyten unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen abschätzen zu können.

Die Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen soll es sein, Aussagen über die Rolle der Leber als Puffer- und Regulationsorgan für den Elektrolyt- und Wasserhaushalt treffen zu können.

Für die Durchführung der Versuche wurde ein Vorgehen angestrebt, daß möglichst physiologische Ausgangsbedingungen gewährleistet. Deshalb werden alle Experimente an wachen Ratten vorgenommen, die mindestens drei Tage zuvor operiert wurden: Den Tieren werden die für die Blutabnahmen aus den verschiedenen Gefäßregionen notwendigen Gefäßkatheter wie auch eine intraduodenale Sonde einoperiert; die Technik der Operation entspricht den Angaben von AZIZ und Mitarb. (1964) sowie DENNHARDT (persönliche Mitteilung).

MATERIAL UND METHODEN

Die Untersuchungen werden an 200 - 270 g schweren Ratten vom Stamm Wistar II durchgeführt. Die Tiere bekommen ad libitum Wasser und Futter angeboten und werden unter normaler Beleuchtung bei einer Raumtemperatur von 22 - 24° C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 40 - 60 % gehalten.

A. Operationstechnik

Die Tiere werden durchweg mit Äther im Tropfverfahren narkotisiert. Dann werden die Extremitäten mit Heftpflaster auf dem Operationstisch befestigt. Nach Scheren der Bauchhaut wird die Bauchhöhle durch eine mediane Laparotomie geöffnet. Der Schnitt reicht vom Proc. xyphoideus bis etwa zwei Zentimeter oberhalb der Symphyse. Die weiter unten beschriebenen Katheter werden dann durch eine mit einem Trokar gesetzte Perforation in der dorsolateralen Bauchwand des Tieres geführt. Während Aorta-, Vena portae-, Vena cava- und Duodenalkatheter an der rechten Bauchwand des Tieres herausgeführt werden, wird der Vena hepatica-Katheter durch eine gesonderte Perforation an der linken Seite durch die Bauchwand gelegt.

Zunächst wird der Vena hepatica-Katheter wie folgt gelegt: Das Ligamentum falciforme, durch das die Leber ventral am Diaphragma befestigt ist,

wird durchtrennt. Es wird der subphrenische Raum mit dem Zusammenfluß der Venae hepaticae und der Vena cava inf. sichtbar, nachdem die Leber vorsichtig mit einem feuchten Mulläppchen nach unten gezogen worden ist. Im allgemeinen stellt sich die Vena hepatica extrahepatisch in einer Länge von ungefähr 5 mm dar. Der Vena hepatica-Katheter aus sehr flexiblem Siliconkautschukschlauch wird in die linke Zwerchfellkuppe vorsichtig eingelegt. Eine gebogene Stahlkanülenspitze, mit der das Katheterende versehen ist, wird dann mit einer Pinzette gefaßt und in einen Hauptstamm der Vena hepatica eingestochen. Diese Punktion muß möglichst atraumatisch erfolgen, damit keine Blutung aus der Vena hepatica gesetzt wird. Nachdem die richtige Lage der Kanülenspitze durch Aspiration kontrolliert wurde, wird der Siliconkautschukschlauch mit einem Gewebekleber (Histoacryl N^R, Fa. Braun - Melsungen) punktförmig am Zwerchfell, möglichst im Bereich des tendinösen Teiles, fixiert. Anschließend wird die Leber wieder in ihre Normallage gebracht. Aus Abb. 1 ist die Lage des eben beschriebenen Katheters zu sehen.

Die Aorta abdominalis wird oberhalb der Bifurcation sorgfältig freipräpariert und locker mit einem Seidenfaden umschlungen. Das technische Vorgehen entspricht den Angaben von AZIZ und Mitarb. (1964). Im allgemeinen ist es nicht nötig, die Aorta von der Vena cava freizupräparieren. Die beiden Faden-

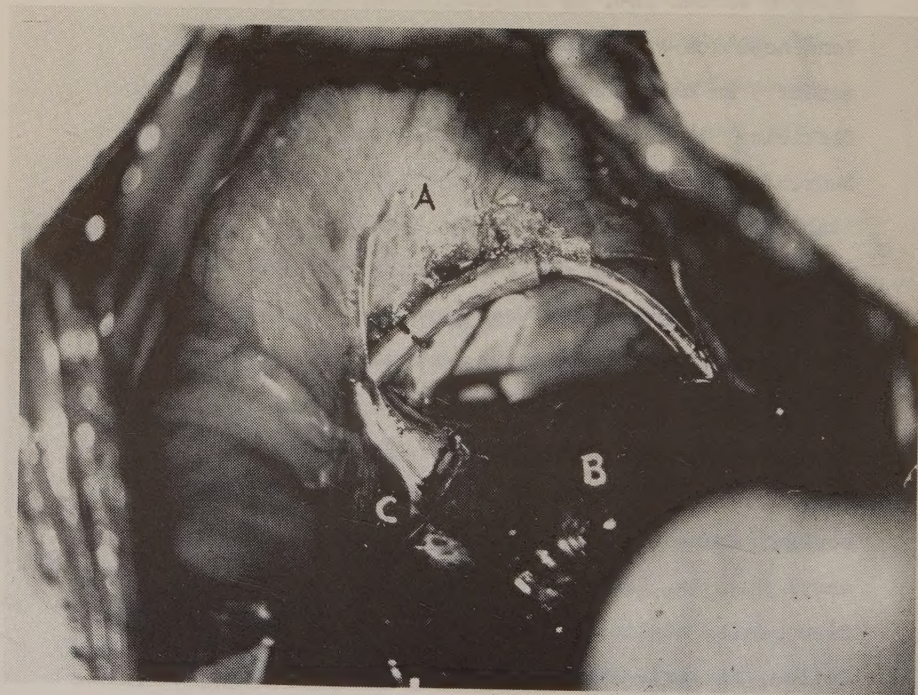


Abb. 1 Operationssitus an der Ratte mit implantiertem Vena hepatica-Katheter.
Es ist deutlich die Lage der rechtwinkelig abgebogenen Katheterspitze in einer abführenden Leber-vene zu erkennen.
A = Zwerchfell B = Leber C = Vena cava inferior
D = Fixationsstelle des Katheterschlauches am Zwerchfell



Abb. 2 Operationssitus an der Ratte mit implantiertem Katheter in der Aorta abdominalis.
 A = M. psoas major B = Vena cava inf.
 C = Aorta abdominalis

enden werden mit einem Luftknoten verbunden, so daß eine großzügige Schlaufe beide Gefäße umfaßt. Der ebenfalls mit einer Kanülenspitze versehene Aortenkatheter wird dann in die Aorta oberhalb des Luftknotens eingestochen. Die beiden Seidenfadenenden werden über dem Schlauch fest verknotet. Durch Fixation wird ein Herausgleiten der Kanüle aus dem Gefäß z.B. beim Anspülen sicher vermieden. Abb. 2 demonstriert die Lage des Katheters in der abdominalen Aorta. In ähnlicher Weise werden die Vena portae in Höhe der Einmündung der Vena lienalis und die Vena cava oberhalb der Vena renales katheterisiert. In Abb. 3 sind die in Vena portae (A), Vena cava inf. (B) und Aorta (C) implantierten Katheter zu ersehen. Bei exakter Punktionstechnik treten kaum Flußbehinderungen auf, sofern die Schläuche vorher in eine günstige Position gebracht worden sind.

Der Katheter für die enterale Zufuhr von Flüssigkeit wird wie folgt gelegt: Ein PVC - Schlauch wird im Bereich des Antrums in den Magen eingeführt und durch den Pylorus in das Duodenum vorgeschoben. Die Befestigung dieses Schlauches erfolgt in Anlehnung an die bei der Gefäßpunktion verwandte Methodik mittels eines sehr feinen Supramidfadens (6/0).

Der Verschluß der Bauchhöhle erfolgt zweischichtig mit fortlaufender Naht. Die Wunde wird mit Nobecutan Spray [®] und Heftpflaster versorgt.



Abb. 3 Operationssitus an der Ratte mit implantierten Gefäßkathetern in V. portae (A), V. cava inf. (B) und Aorta abdominalis (C).

Die am Rücken heraustretenden Schläuche werden im Fell mit " UHU hart " verklebt. Die Katheter werden in Schlaufen gelegt und in einem zirkulären Heftpflasterverband fixiert. Ein leichter Messingbügel wird über den Schlauchaustrittsstellen dem Rücken der Ratten angepaßt und mit Heftpflaster fixiert. Hierdurch werden die Schläuche vor dem Zernagen bewahrt.

Eine derartige Operation dauert maximal 45 Minuten. Die Tiere werden anschließend in Einzelkäfigen (Makrolon) gehalten. Sie werden frühestens am 3. Tag post operationem in den Versuch genommen. Bis zu diesem Zeitpunkt haben sich die durch den Operationsstreß bedingten Stoffwechselveränderungen in der Regel wieder normalisiert (DENNHARDT, persönliche Mitteilung).

B. Vorbereitung der Katheterschläuche

Alle Katheter bestehen aus PVC-Schlauch (äußerer Durchmesser 1,0 mm, innerer Durchmesser 0,6 mm). Sie werden meist in einer Länge von 20 cm gebraucht und tragen an ihrer Spitze eine 7 mm lange Kanülenspitze aus V2A-Stahl. Diese hat einen Innendurchmesser von 0,5 mm und einen Gesamtdurchmesser von 0,7 mm. Die Kanülenspitzen sind in einem Winkel von 15 ° scharf angeschliffen und tragen an der

der Öffnung entgegengesetzten Seite ein zusätzliches Loch. Dieses Loch garantiert die Durchgängigkeit der Kanüle bei Blutentnahmen, auch dann, wenn die Kanülenspitze der Gefäßwand anliegen sollte. Die Schläuche werden jeweils mit einer verdünnten Heparinlösung (500 IE/ml, Liquemin^R, HOFFMANN - LA ROCHE) gefüllt und mit einem PVC - Stopfen verschlossen. Der über den Magen in das Duodenum eingeführte Schlauch trägt an seiner Spitze keine Stahlkanüle, sondern ist spitz angeschnitten. Da PVC-Schläuche im Organismus durch Herauslösen des Weichmachers verhärtet, muß für den Vena hepatica-Katheter auf ein anderes Material zurückgegriffen werden: Es wird Silicon-Kautschuk-Schlauch der Fa. Dow Corning mit einem inneren Durchmesser von 0,8 mm und einem äußeren Durchmesser von 1,6 mm gewählt. Die relative Dickwandigkeit dieses Materials gewährleistet, daß der Schlauch gegebenenfalls auch beim Aspirieren nicht kollabiert. Die Kanüle für diesen Vena hepatica-Katheter wird aus poliertem Kanülenrohr (Innendurchmesser: 0,8 mm, Außendurchmesser: 1,4 mm) gefertigt. Dieses Rohr wird vorsichtig gebogen, so daß schließlich ein Winkel von 90° entsteht. Das Ende des Kanülenrohrs wird ebenfalls in einem Winkel von 15° angeschliffen und an der Gegenseite eine zusätzliche Öffnung geschaffen. Der Siliconkautschukschlauch muß mittels eines Fadens auf der Kanüle befestigt werden,

damit diese nicht durch den beim ersten Durchspritzen nötigen Druck abgestoßen wird.

C. Beurteilung der Lage des Vena hepatica-Katheters

Eine Voraussetzung für die Durchführung der vorgesehenen Versuche ist die Gewissheit, daß der Vena hepatica-Katheter tatsächlich im venösen Ausstromgebiet der Leber liegt und nicht in der Vena cava inf. Zwar kann der Geübte nach einiger Zeit unter Berücksichtigung des Operationssitus sowie der Operationstechnik die richtige Lage der Kanüle vermuten, aber letzte Sicherheit ist dadurch nicht gegeben. Zur Überprüfung der Lage der Vena hepatica-Kanüle diene deshalb folgendes Vorgehen (AZIZ, 1974) : Durch eine kleine Rollerpumpe wird Blut aus dem Vena hepatica-Katheter abgesaugt und durch eine Leitfähigkeitszelle mit einer Flußgeschwindigkeit von 1 ml/min . gepumpt. Auf einem Kompensationsschreiber wird dann die Vollblutleitfähigkeit kontinuierlich verfolgt. Dann werden in die Vena portae 0,2 ml einer 0,9 %igen NaCl-Lösung injiziert. Bei richtiger Lage des Vena hepatica-Katheters erfolgt nach einer Latenz von ca. 3 sec. ein deutlicher Anstieg der Vollblutleitfähigkeit im Vena hepatica-Blut (siehe Abb. 4). Dieser Anstieg entspricht einer Abnahme des Hämatokrits, bedingt durch den Verdünnungseffekt der Injektion iso-

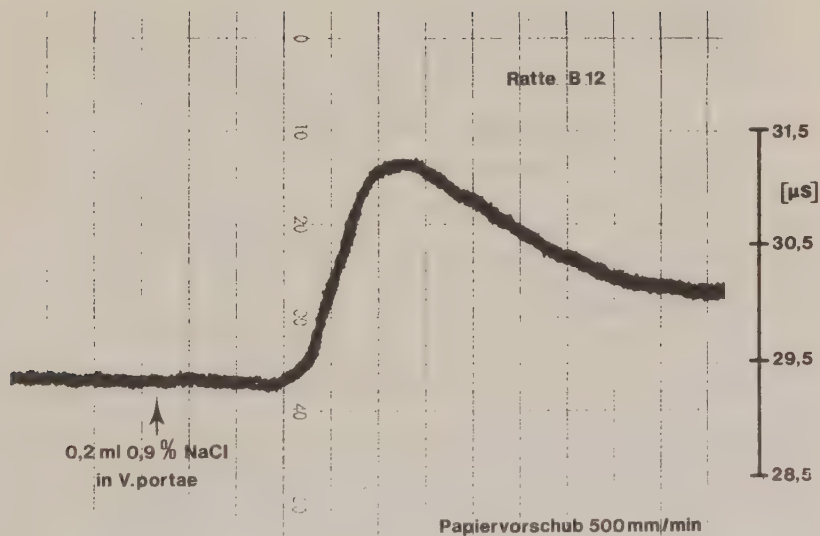


Abb. 4 Leitfähigkeitsänderung in der Vena hepatica nach intraportaler Injektion von 0,2 ml einer 0,9 %igen NaCl - Lösung.
Papiervorschub: 500 mm/min.
Ordinate: Leitfähigkeit (LF) in S.
Ein Anstieg der LF bedeutet Abnahme des Hämatokrits.

toner NaCl-Lösung. Bei inkorrektcr Lage des Vena hepatica-Katheters in der Vena cava inf. würde sich praktisch keinerlei Änderung der Leitfähigkeit ergeben.

D. Durchführung der Versuche

Am Versuchstag wird den Ratten der Schutzverband in einem leichten Ätherrausch abgenommen. Sie werden dann in einen ihrer Größe entsprechenden Versuchskäfig aus Acrylglas gesetzt. Die Gefäßkatheter werden dann auf Durchgängigkeit geprüft und mit einer Heparinlösung durchspült. Bis zum Beginn der Versuche wird mindestens 2 Stunden gewartet, um Verfälschungen der Meßergebnisse durch Narkose und Vorbereitung zu vermeiden. Voraussetzung für die Durchführung der Versuche ist, daß aus allen Gefäßkathetern das Blut spontan kommt. Zur Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen werden jeweils 3 heparinisierte Kapillarröhrchen mit je 40 μ l Blut gefüllt. Nach Verschließen dieser Kapillarröhrchen werden sie zentrifugiert. Nach der Hämatokritbestimmung wird das Serum von den korpuskulären Bestandteilen getrennt. Die Bestimmung der Na^+ - und K^+ -Konzentrationen im Serum erfolgen mit einem Lithium-standardisierten Flammenphotometer der Fa. IL (Boston). Zu diesem Zweck werden 10 μ l Serum in 2 ml Lithiumstandardlösung pipettiert. Die Lithiumstandardlösung enthält 15 mVal/l Lithium. Es werden pro

Meßpunkt jeweils Vierfachbestimmungen durchgeführt.

Folgende Lösungen werden über den Duodenalkatheter enteral angeboten: Als Stoßinfusion werden 1,5 % des jeweiligen Körpergewichtes des Versuchstieres als Aqua dest. bzw. 1,8 %iger NaCl-Lösung gegeben, wobei die Injektionsdauer 15 sec. beträgt. Dauerinfusionen von H₂O bzw. 1,8 %iger NaCl-Lösung werden mit einer Unita-Pumpe der Fa. Braun-Melsungen mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 9 ml/Std. vorgenommen. Während die Versuchstiere normalerweise Wasser und Futter ad libitum zur Verfügung haben, wird den Ratten bei den Durstversuchen das Wasser 24 Stunden vor Versuchsbeginn entzogen.

E. Statistische Auswertung

Die Messwerte der jeweiligen Kollektive (Tab. 1) werden als Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x} \pm SD$) angegeben. Die Prüfung auf mögliche Unterschiede erfolgt mittels des t - Tests nach STUDENT, die Signifikanzschranken werden den "Statistischen Auswertungsmethoden" (SACHS) entnommen.

KRITIK DER METHODIK

Die Versuchstiere werden 3-4 Tagen post operationem in den Versuch genommen. Diese Zeitspanne wurde gewählt, damit die Tiere sich ausreichend von dem Operationsstreß erholen können. Zu diesem Zeitpunkt haben die Ratten durch normales Fress- und Trinkverhalten ihr präoperatives Gewicht in etwa wieder erreicht. Die postoperativ stets vorhandene Glykogenverarmung der Leber ist nach 3-4 Tagen wieder voll reversibel (DENNHARDT, persönliche Mitteilung). Ebenso hat sich der nach einer Narkose und besonders bei intraabdominellen Eingriffen erhöhte ADH-Spiegel wieder normalisiert (BONJOUR und Mitarb., 1970). Bis zum Versuchsbeginn ist es in der Regel möglich, durch Gabe von 200 - 400 IE Heparin alle vier Gefäßkatheter wieder durchgängig zu machen. Für die Durchführung der Versuche ist es notwendig, daß aus allen Gefäßkathetern in ausreichender Geschwindigkeit Blut abtropft und somit eine zeitlich koordinierte Abnahme möglich ist.

Ein besonderes Problem stellt die Lage des Vena hepatica-Katheters dar. Die richtige Lage dieses Katheters läßt sich daraus ersehen, daß während einer Versuchsdurchführung die Vena cava- bzw. Aorta - Elektrolytkonzentration von denen aus der Vena hepatica unterschiedlich waren. Vor Versuchsbeginn kann die Lage des Vena hepatica-Katheters mittels der Leitfähigkeits-

messung des Vena hepatica-Blutes überprüft werden (siehe Methodik).

Die Elektrolytbestimmungen werden grundsätzlich als Vierfachbestimmungen durchgeführt. Dabei zeigt sich, daß die interindividuellen Streuungen relativ groß sind, während die Messungen an identischen Tieren zu sehr guter Übereinstimmung führen. Dies ist zum Teil dadurch zu erklären, daß zu verschiedenen Versuchszeiträumen unterschiedliche Lithium-Standard-Lösungen verwendet wurden. Zur Erleichterung der graphischen Darstellung wird bei einigen Abbildungen die Natriumkonzentration in der Aorta auf 150 mVal/l festgelegt und alle übrigen Natrium-Konzentrationsänderungen auf diesen Wert bezogen. Für die statistische Auswertung werden die originären Werte herangezogen (verbundene Stichproben).

Der duodenalen Applikation der Lösungen wird gegenüber einer intraportalen Zufuhr deshalb der Vorzug gegeben, weil dadurch ohne Bedenken auch in ihrer Osmolarität vom Blut abweichende Lösungen infundiert werden können. Dadurch ergibt sich allerdings ein zusätzlicher Unsicherheitsfaktor, der durch eine möglicherweise variable enterale Resorption bedingt sein könnte. Unter der Voraussetzung einer guten postoperativen Erholung und eines normalen Hydrierungszustandes dürfte dieser Fehler jedoch zu vernachlässigen sein. Anders verhält es sich jedoch z. B. bei durstenden Ratten. Hierbei dürfte der endogen erhöhte ADH-Spiegel

sicherlich Einfluß auf die resorptiven Vorgänge am Darmepithel haben (DENNHARDT u. HABERICH, 1972). Der jeweilige Hydrierungszustand der Ratten kann dadurch überprüft werden, daß vor Versuchsbeginn über einen Blasenkatheter die Diurese registriert wird. Dadurch lassen sich leicht Dehydrierungszustände erkennen und kompensieren.

Eine intraduodenale Infusion unterscheidet sich bezüglich des zeitlichen Ablaufs der Resorption nicht von derjenigen in den Magen. Weiterhin ist nicht anzunehmen, daß die Gabe von stark hypotonen Lösungen zu Veränderungen an der intestinalen Mucosa führt. LOESCHKE u. Mitarb. (1971) konnten selbst bei in vitro- Versuchen bei Inkubation mit stark hypotonen Lösungen am Froschdarm keine Zellschädigung beobachten.

ERGEBNISSE

Normalwerte für Natrium und Kalium im Blut von Aorta,
Vena portae, Vena cava und Vena hepatica der Ratte

In Tabelle I sind die Natrium- und Kaliumkonzentrationen mit den Standardabweichungen in den genannten Gefäßen eingetragen. Der statistische Vergleich erfolgt mit Hilfe des STUDENT-t-Tests für verbundene Stichproben, da die jeweiligen Blutentnahmen für die Elektrolytbestimmungen zu gleichen Zeiten erfolgten. Die Natriumwerte in der Aorta liegen im Mittel bei $148,3 \pm 5,2$ mVal/l, in der Vena portae bei $149,0 \pm 4,8$ mVal/l. In der Vena hepatica beträgt die Natriumkonzentration $149,4 \pm 5,1$ mVal/l. Die portalen Natriumwerte liegen zwar überwiegend über denen der Aorta; es läßt sich eine Signifikanz mit $p < 0,1$ nachweisen. Die Natriumkonzentrationen in der Vena hepatica und in der Aorta unterscheiden sich hochsignifikant ($p < 0,01$). Für Kalium läßt sich keine Signifikanz feststellen ($p > 0,5$). Die jeweiligen Werte in der Aorta und in der Vena cava an identischen Tieren unterscheiden sich nicht.

Tabelle 1: Natrium- und Kaliumkonzentrationen
unter Kontrollbedingungen

arteriell		Vena portae		Vena hepatica		Vena cava	
Na ⁺	K ⁺	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺	K ⁺	Na ⁺	K ⁺
151,9	4,0	150,0	4,0	153,5	3,8	148,0	3,9
147,9	4,0	147,2	3,9	148,4	4,0		
149,2	3,7	148,5	3,4	154,5	3,9	144,9	3,7
144,8	3,8	145,4	3,7	145,5	4,0		
154,2	3,7	152,3	4,0	150,8	4,4	153,8	4,0
143,8	4,0	144,5	3,9	144,8	4,0		
150,0	3,7	152,0	3,5	151,5	3,5	149,5	4,0
		150,5	4,0	150,0	4,0		
151,3	3,6	152,3	3,6	151,5	3,6	146,2	4,0
		145,2	3,9	145,8	4,0		
152,5	4,4	151,5	3,8	152,5	4,0	155,2	4,0
		155,1	4,0	154,3	4,0		
150,9	5,0	152,8	4,5	149,2	4,3	148,7	4,0
		148,6	4,0	148,3	4,0		
141,0	2,0	142,5	2,0	140,5	2,1		
154,5	4,0	154,0	4,0	157,8	4,1		
141,2	4,0	140,8	3,8	141,5	4,0		
139,7	3,8	141,3	4,0	141,3	3,8		
140,0	3,5	141,1	3,5	140,6	3,5		
150,0	4,0	150,5	5,0	151,8	4,0		
152,8	3,0	154,0	4,1	154,0	3,7		
152,3	5,4	161,2	6,0	150,0	4,6		
144,2	3,6	147,8	3,7	147,5	4,1		
140,2	3,4	147,6	3,4	149,9	3,4		
145,3	3,5	147,2	3,6	150,0	3,5		
149,3	3,25	149,0	3,0	149,4	3,25		
± 5,2	± 0,6	± 4,0	± 0,7	± 5,1	± 0,45		

— < 0,1 —

— < 0,01 —

B. Verhalten der Natriumkonzentration bei intraduodenaler Stoßinfusion von Wasser

Abb. 5 zeigt das Verhalten der Natriumkonzentrationen nach einmaliger Gabe von Wasser in das Duodenum der wachen Ratte. Die infundierte Menge beträgt 1,5 % des Körpergewichtes. Entsprechend einem Körpergewicht von 200-250 g werden 3 - 3,75 ml gegeben. Diese Stoßinfusion erfolgt innerhalb von 15 sec. Die Natriumkonzentrationen werden gleichzeitig in der Aorta, Vena portae, Vena cava inf. und Vena hepatica verfolgt. Aus technischen Gründen erfolgt die erste Abnahme erst nach 5 Minuten. Dargestellt ist der Streubereich der Ergebnisse aus insgesamt 5 Versuchen. Die Natriumkonzentration sinkt unmittelbar nach Wassergabe in der Pfortader ab; in der 5. Minute ist der niedrigste gemessene Wert mit 135,3 - 137,8 mVal/l gegenüber einem Ausgangswert von 145,2 mVal/l erreicht. Anschließend steigt die Natriumkonzentration in der Pfortader mit Mittelwerten von 137,6 mVal/l (15. Minute) über 138,5 mVal/l (30. Minute) bis auf 142 mVal/l in der 60. Minute an. Während des Versuchszeitraums wird der Ausgangswert nicht wieder erreicht.

Die Natriumkonzentrationen in der Vena hepatica fallen von 145,8 mVal/l (Kontrollwert) fünf Minuten nach der Stoßinfusion nur unwesentlich auf 145,4 mVal/l ab. Nach 15 Minuten ist in der Vena hepatica mit

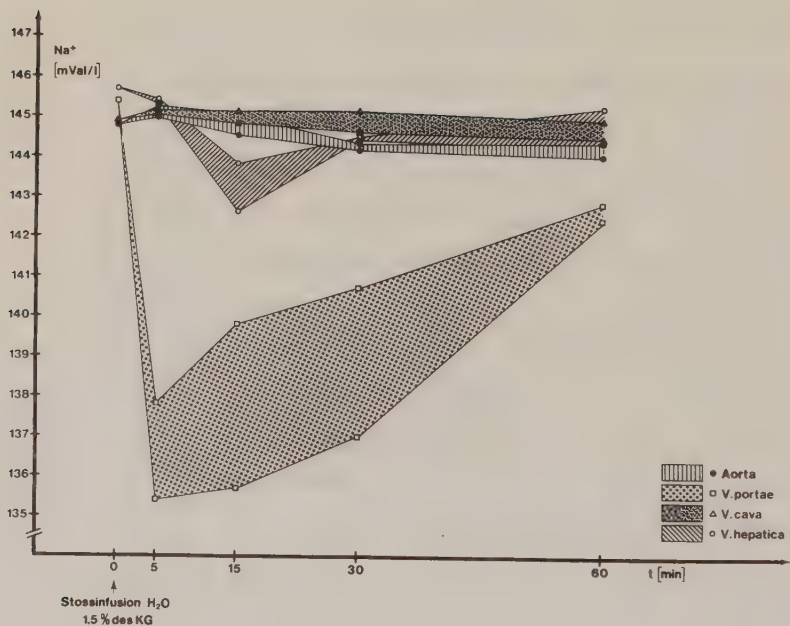


Abb. 5 Natrium - Konzentrationsverlauf in Aorta, Vena portae, Vena cava und Vena hepatica bei intra-duodenaler Stoßinfusion von Wasser; dargestellt ist der gesamte Streubereich von 5 Versuchstieren.

Ordinate: Natriumkonzentration in mVal/l

Abszisse: Zeit in Minuten

143,2 mVal/l der niedrigste gemessene Wert erreicht. Nach 30 Minuten beträgt die Natriumkonzentration in der Vena hepatica 144,4 mVal/l, um nach 60 Minuten die Ausgangswerte wieder zu erreichen.

Die Natriumkonzentrationen in der Vena cava inf. ändern sich während der Versuchsperiode praktisch nicht. Die Mittelwerte betragen nach 5 Minuten 145,1 mVal/l nach 15 Minuten 145,0 mVal/l, nach 30 Minuten 145,0 mVal/l und nach 60 Minuten 144,9 mVal/l. Diese Unterschiede liegen in der Fehlerbreite der Bestimmungsmethode.

Die Werte in der Aorta steigen unmittelbar nach der Stoßinfusion leicht an, und zwar von 144,8 mVal/l auf 145,1 mVal/l nach 5 Minuten, um anschließend auf 144,7 mVal/l (15. Minute), 144,3 mVal/l (30. Minute), 144,1 mVal/l (60. Minute) leicht abzufallen.

C. Verhalten der Natriumkonzentrationen bei intraduodener Stoßinfusion von 1,8 % NaCl.-----

Abb. 6 zeigt das Verhalten der Natriumkonzentrationen nach einmaliger intraduodener Stoßinfusion einer hypertonen Kochsalzlösung. Die infundierte Menge beträgt 1,5 % des Körpergewichtes. Die Blutentnahmen erfolgen entsprechend dem Vorgehen von Abb. 5. Dargestellt ist der Streubereich der Ergebnisse von insgesamt vier Versuchen.

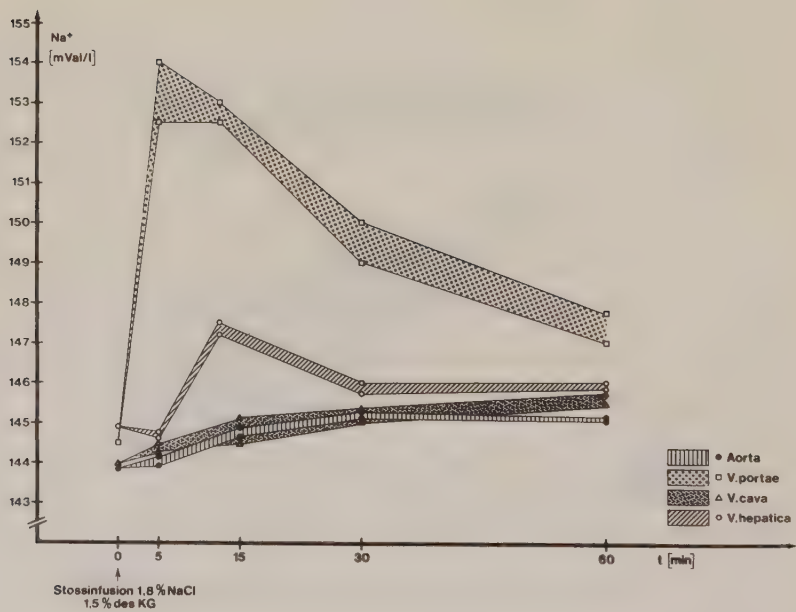


Abb. 6 Natriumkonzentrationsverlauf in Aorta, Vena portae, Vena cava und Vena hepatica bei intra-duodenaler Stoßinfusion von 1,8 %iger NaCl - Lösung.
Weitere Erklärungen siehe Abb. 5

In der Pfortader steigt die Natriumkonzentration unmittelbar nach der Gabe von 1,8 %iger NaCl-Lösung von 144,5 mVal/l auf Werte zwischen 152,5 mVal/l und 154,1 mVal/l an. Dieser Maximalwert vermindert sich bis zur 15. Minute nur geringfügig. Nach der 30. Minute beträgt die Natriumkonzentration in der Pfortader zwischen 149,0 mVal/l und 150,2 mVal/l. Auch nach 60 Minuten liegen die Natriumkonzentrationen in der Pfortader noch deutlich über den Ausgangswerten.

Die Natriumkonzentration in der Vena hepatica verändert sich innerhalb der ersten 5 Minuten nicht. Nach der 15. Minute ist ein Anstieg von 144,8 mVal/l (5. Minute) auf 147,2 mVal/l zu verzeichnen; nach der 30. Minute beträgt die Natriumkonzentration in der Vena hepatica 145,9 mVal/l; bis zur 60. Minute verändert sich dieser Wert nicht mehr. Die Natriumkonzentrationen in der Vena cava inf. und in der Aorta steigen während des Versuchszeitraumes von 144,0 mVal/l (Ausgangswert) auf 144,8 mVal/l an (60. Minute).

D. Intraduodenale Dauerinfusion 9ml/h Wasser. Darstellung eines Einzelversuches

In Abb. 7 ist an einem Einzelversuch der jeweilige Verlauf der Natriumkonzentrationen in der Aorta, Vena portae und Vena hepatica in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Aus dieser Darstellung läßt sich die Elektro-

lytkonzentration zu (gleichen) Zeitpunkten ablesen (durch Pfeile gekennzeichnet).

Zum Zeitpunkt Null liegt die Natriumkonzentration in der Vena portae geringfügig über der in der Vena hepatica, deutlich über der in der Aorta. 30 Minuten nach Infusionsbeginn weist das Aortablut einen Natriumwert von 150,0 mVal/l auf, zur selben Zeit beträgt der in der Vena portae 149,0 mVal/l und in der Vena hepatica 151,9 mVal/l, d.h. die Natriumkonzentration in der Vena hepatica verändert sich kaum gegenüber dem Ausgangswert. Die deutliche Differenz in den Werten in der Aorta und in der Vena hepatica zeigen, daß die Lage des Vena hepatica-Katheters korrekt ist. Nach 60 Minuten ist die Natriumkonzentration in der Aorta geringfügig auf 149,9 mVal/l abgefallen, die Konzentration in der Vena portae weiter auf 147,5 mVal/l gefallen, während in der Vena hepatica mit 151,5 mVal/l keine Veränderungen aufgetreten sind. Betrachtet man die Elektrolytkonzentrationen zu gleichen Zeitpunkten, so erkennt man, daß die Ausgangswerte in der Vena portae und in der Vena hepatica über denen in der Aorta liegen. Während der Dauerinfusion von 9ml/h Wasser intraduodenal kehrt sich dieses Bild um: Die Natriumkonzentration in der Vena portae fällt unter die Werte in der Aorta (besonders deutlich nach 60 Minuten zu ersehen). Andererseits erkennt man eine deutliche Differenz zwischen den Natriumkonzentrationen in der

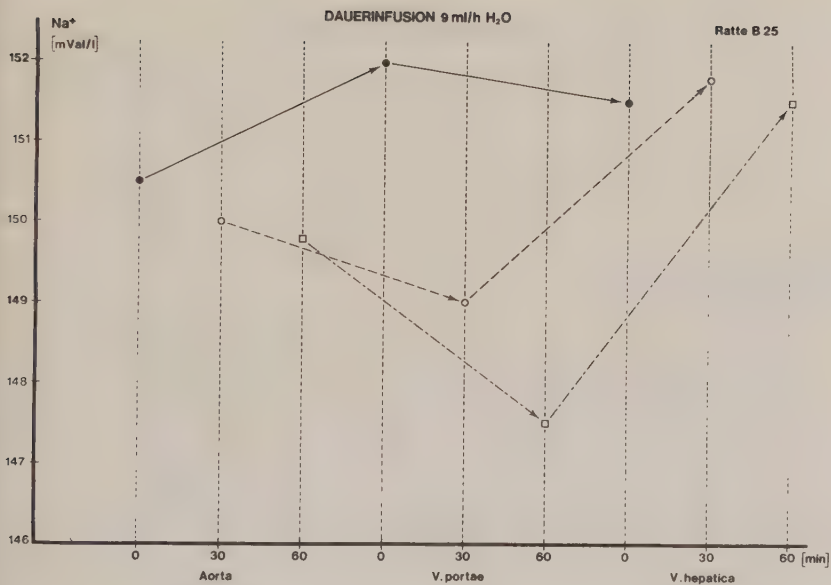


Abb. 7 Darstellung des Natriumkonzentrationsverlaufs in Aorta, Vena portae, und Vena hepatica (Einzelversuch). Das Verhalten der Natriumkonzentrationen in den genannten Gefäßen zu identischen Zeiten ist an gleichen Symbolen zu erkennen:

Null = o — o 30. Minute o ---- o 60. Minute o - . - . o

Vena portae und in der Vena hepatica. Die Werte in der Vena hepatica ändern sich während des Versuchszeitraums nur unwesentlich.

E. Verhalten der Natriumkonzentrationen bei intraduodenaler Dauerinfusion von 9 ml/h Wasser

Zum Zeitpunkt Null wird mit einer duodenalen Dauerinfusion von 9 ml pro Stunde begonnen, als Meßzeiten wurden die 30. Minute und die 60. Minute nach Infusionsbeginn gewählt. Dargestellt sind die Differenzen der Mittelwerte der Natriumkonzentrationen von jeweils 12 Versuchen in folgenden Gefäßen: Aorta, Vena portae und Vena hepatica.

Auf der Ordinate von Abb. 8 ist die Natriumkonzentrationsdifferenz in mVal/l angegeben, auf der Abszisse die Zeit in Minuten.

Die Natriumkonzentrationsdifferenzen zum Zeitpunkt Null zeigen, daß bereits normalerweise Unterschiede zwischen den einzelnen Gefäßabschnitten bestehen, und zwar weist $\Delta Na^+_{(A-P)}$ wie auch $\Delta Na^+_{(A-H)}$ negative Werte auf.

$$\Delta Na^+_{(A-P)} = Na^+_{[Aorta]} - Na^+_{[Porta]}$$

$$\Delta Na^+_{(A-H)} = Na^+_{[Aorta]} - Na^+_{[Hepatica]}$$

$$\Delta Na^+_{(H-P)} = Na^+_{[Hepatica]} - Na^+_{[Porta]}$$

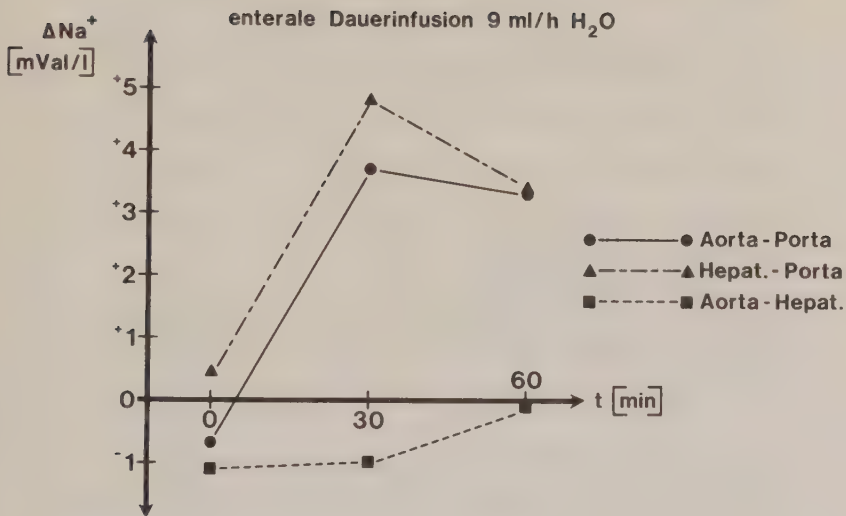


Abb. 8 Darstellung der Natriumkonzentrationsdifferenzen von Aorta, Vena portae und Vena hepatica bei enteraler Dauerinfusion von 9 ml/h Wasser.

Abszisse: Zeit in Minuten

Ordinate: Natriumkonzentrationsdifferenz [mVal/l]

von: Aorta - Vena portae o—o,

Vena hepatica - Vena portae o-.-.-o,

Aorta - Vena hepatica o----o

Nach halbstündiger Infusion sinkt - wie bereits in Abb. 5 gezeigt - die Natriumkonzentration in der Vena portae ab; ΔNa^+ (A-P) erreicht einen Wert von + 3,7 mVal/l. Ebenfalls steigt ΔNa^+ (H-P) auf + 4,7 mVal/l an. Während dieses Versuchszeitraums bleiben die Natriumkonzentrationsdifferenzen zwischen Aorta und Vena hepatica unverändert. Nach 60 Minuten sinkt die Natriumkonzentrationsdifferenz von Aorta und Vena portae geringfügig auf + 3,3 mVal/l ab; den gleichen Natriumkonzentrationsdifferenzwert zeigen Vena hepatica und Vena portae. Die Konzentrationsverhältnisse von Aorta und Vena hepatica haben sich zu diesem Zeitpunkt nahezu ausgeglichen.

- F. Verhalten der Natriumkonzentrationen bei intraduodenaler Dauerinfusion von 9 ml/h einer 1,8 %igen NaCl-Lösung
-

Abb. 9 zeigt die Natriumkonzentrationsdifferenzen in der Aorta, Vena portae und Vena hepatica zum Zeitpunkt Null, nach 30 Minuten und nach 60 Minuten. Dargestellt sind die Differenzen der Mittelwerte der Natriumkonzentrationen von 12 Versuchen.

Auf der Ordinate von Abb. 9 ist die Natriumkonzentrationsdifferenz in mVal/l angegeben, auf der Abszisse die Zeit in Minuten.

Bis zur 30. Minute zeigt sich ein der Abb. 8 spiegel-

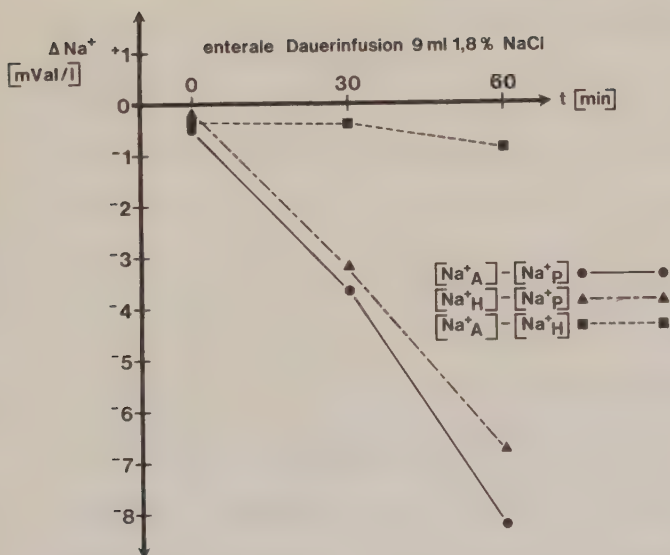


Abb. 9 Darstellung der Natriumkonzentrationsdifferenzen von Aorta, Vena portae und Vena hepatica bei enteraler Dauerinfusion von 9ml/h 1,8 % NaCl
Weitere Erläuterungen im Text

bildliches Verhalten der Natriumkonzentrationsdifferenzen; ΔNa^+ (A-P) erreicht einen Wert von - 3,7 mVal/l. Ebenfalls fällt ΔNa^+ (H-P) auf - 3,2 mVal/l ab. Während dieses Versuchszeitraumes bleiben die Natriumkonzentrationsdifferenzen zwischen Aorta und Vena hepatica unverändert. Zum Zeitpunkt 60. Minute fällt ΔNa^+ (A-P) auf - 8,5 mVal/l; ebenfalls sinkt ΔNa^+ (H-P) auf - 6,8 mVal/l. Auch in diesem Zeitraum bleiben die Natriumkonzentrationsdifferenzen zwischen Aorta und Vena hepatica unverändert.

3. Intraduodenale Dauerinfusion von 9 ml/h Wasser bei Durstratten

In dieser Versuchsreihe wird den Tieren 24 Stunden vor Versuchsbeginn Futter und Wasser entzogen. Die Gewichtsabnahme der Ratten in diesem Zeitraum - vornehmlich durch den Wasserentzug bedingt - beträgt im Mittel 12 g. Die weitere Versuchsdurchführung entspricht der in Abb. 8.

Kontrollwerte bei den Durstratten unterscheiden sich wie folgt von denen der nicht durstenden Tiere: Die aortalen Werte werden gleich 150,0 mVal/l gesetzt, alle anderen Natriumkonzentrationen darauf bezogen. Die Natriumkonzentrationsdifferenzen zum Zeitpunkt Null zeigen in den einzelnen Gefäßabschnitten gegen-

über den nicht durstenden Tieren eine geringe Veränderung mit Tendenz zu negativen Werten. Nach halbstündiger Infusion sinkt, wie bereits in Abb. 5 gezeigt, die Natriumkonzentration in der Vena portae ab; die Natriumkonzentrationsdifferenz von Aorta und Vena portae erreicht aber nur einen Wert von $+ 2,4 \text{ mVal/l}$. Ebenfalls steigt die Natriumkonzentrationsdifferenz von Vena portae und Vena hepatica auf nur $3,0 \text{ mVal/l}$ an. Während dieses Versuchszeitraums bleiben die Natriumkonzentrationsdifferenzen zwischen Aorta und Vena hepatica unverändert. Bis zur 60. Minute jedoch fällt die Natriumkonzentration in der Vena portae bis auf $144,8 \text{ mVal/l}$ ab. Ebenfalls zeigen die Natriumwerte in der Vena hepatica im Gegensatz zu Abb. 5 und Abb. 7 keine Konstanz, sondern fallen auf $146,9 \text{ mVal/l}$ ab; d.h. daß die Natriumkonzentrationsdifferenz von Aorta und Vena portae auf $4,1 \text{ mVal/l}$ steigt, ebenso steigt aber auch die Natriumkonzentrationsdifferenz zwischen Aorta und Vena hepatica. Dagegen fällt - wie auch in Abb. 8 - die Natriumkonzentrationsdifferenz $\Delta \text{Na}^+_{(\text{H-P})}$ ab, und zwar auf einen Wert von $+ 1,1 \text{ mVal/l}$. Offensichtlich ist nach 30 Minuten die Speicherkapazität der Leber unter diesen Versuchsbedingungen erschöpft, so daß es zu einem schnellen Übertritt von Wasser aus dem Portalkreislauf in den großen Kreislauf kommt.

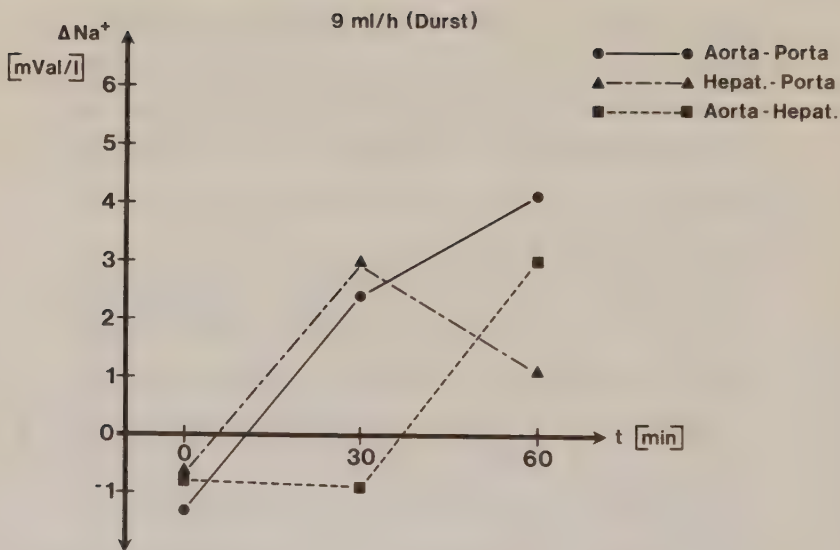


Abb. 10 Darstellung der Natriumkonzentrationsdifferenzen von Aorta, Vena portae, und Vena hepatica bei enteraler Dauerinfusion von 9ml/h Wasser bei Durst-ratten.

Abszisse: Zeit in Minuten

Ordinate: Natrium Konzentrationsdifferenz [mVal/l]

von: Aorta - Vena portae o—o, Vena hepatica -

Vena portae o-.-.-o,

Aorta - Vena hepatica o----o.

DISKUSSION

Die biochemischen Aufgaben der Leber in ihrer außerordentlichen Vielfalt sind allgemein bekannt.

Neben diesen metabolischen, synthetischen und sekretorischen Funktionen sowie den Speicherfunktionen ist die Leber durch die Zwischenschaltung im Portalkreislauf dafür prädestiniert, als Puffer zwischen dem enteralen und dem parenteralen Raum zu dienen. Die Leber kontrolliert die nicht homöostatische Zusammensetzung des Portalblutes. Auf verschiedenstem Weg kann dann eine Anpassung an die Verhältnisse des großen Kreislaufs erreicht werden. Hierfür sind humorale und nervöse Wege beschrieben worden (HABERICH, 1968; DENNHARDT und Mitarb., 1971) .

Bei der Applikation hypo - und hypertoner Lösungen in den Darm treten Änderungen der Zusammensetzung des Portalblutes als Folge intestinaler Resorptions- und Sekretionsvorgänge auf (HABERICH, 1967; LYTHIN, 1969; AZIZ und Mitarb., 1976). In älteren Arbeiten wurde indirekt nachgewiesen, daß die Leber bei enteraler und parenteraler Flüssigkeitszufuhr an Volumen zunimmt. Dies wurde als Prinzip für die Regulation des extrazellulären Volumens vermutet. Die Befunde von HABERICH und Mitarb. aus dem Jahre 1965 weisen darauf hin, daß die Gewichtszunahme der Leber nach oraler Hydrierung einer echten Speicherung von Wasser entspricht.

Für die protektiven Mechanismen, die für eine Konstanterhaltung des osmotischen Druckes im Organismus sorgen, kommen als periphere Mechanismen die Osmorezeptoren im Portalkreislauf in Frage (HABERICH, 1968) . Die afferente Information dieser Osmorezeptoren verläuft offensichtlich über den Nervus vagus (DENNHARDT und Mitarb., 1971) . LYTHIN (1969) konnte dies bestätigen und weiterhin ergänzend demonstrieren, daß auch die Darmwand eine wichtige Rolle bei diesen osmoregulatorischen Vorgängen spielt.

Als weiterer Mechanismus für die Erhaltung des normalen Ionengleichgewichtes muß die Flüssigkeits-speicherung in der Leber genannt werden. MOLITOR und PICK (1927) konnten an Hunden zeigen, daß die Diurese bei oraler Gabe von 250 ml Wasser bei den Kontrolltieren nach 50 - 60 Minuten eingesetzt und das Maximum nach 90 Minuten erreichte, während bei den Tieren mit einer ECK - Fistel bereits nach 30 Minuten eine maximale Diurese zu verzeichnen war. Daraus kann geschlossen werden, daß bei den ECK - Hunden der Organismus mit Wasser überschwemmt wird, weil die Leber bei dem Übertritt in den großen Kreislauf nicht zwischengeschaltet ist. Bei den Kontrolltieren wird das in der Leber gespeicherte Wasser erst allmählich wieder abgegeben. Hierzu standen zwei Meinungen zur Diskussion: Die Volumenzunahme der Leber sollte dabei einmal durch

vermehrte Blutfülle, zum anderen durch Einlagerung von Wasser im Leberparenchym erklärt werden. Nach MAUTNER und PICK (1915) wird diese Volumenzunahme durch einen sogenannten Lebervenensperrmechanismus bewirkt. Dieser besagt, daß die Venae hepaticae eine Ringmuskulatur besitzen, die durch Kontraktion zu einer Stauung des Blutes in der Leber führt; dies konnten sie besonders bei Hunden nachweisen. Die Folge ist ein mechanisches Abpressen von Flüssigkeit, die dann über die Lymphbahnen der Leber abfließt. LEAF (1956) vermutete, daß diese Volumenregulation der Leber mit Ionenverschiebungen verbunden ist. In diese Richtung weisen auch die Befunde von MACKNIGHT und Mitarb., 1974, die in in-vitro-Versuchen mit Leberzellen von Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen zeigen konnten, daß das Leberzellvolumen über einen Kalium- unabhängigen, nicht Ouabain- empfindlichen, Stoffwechsel - abhängigen Mechanismus zu regulieren ist. DEMOOR (1966) nahm als erster eine direkte Bindung des Wassers in den Leberzellen an. WIGGINS (1964) vermutete, daß die Volumenregulation durch Wechselwirkungen zwischen intrazellulären Makromolekülen stattfindet; auch dies wäre ein Stoffwechsel- abhängiger Vorgang.

Die vorliegenden Befunde lassen vermuten, daß die Leber nicht nur Wasser binden kann, sondern auch Elektrolyte, die im Überschuß angeboten werden,

aufzunehmen vermag. Dies entspricht den Beobachtungen, die BECKMANN (1928) an Hunden bei intraportaler Injektion von 2 %iger NaCl - Lösung machte; nach seinen Untersuchungen wird Natrium bei mäßiger Zufuhr nahezu vollständig in der Leber retiniert.

In den vorliegenden Experimenten kann gezeigt werden, daß deutliche Unterschiede der Elektrolytkonzentrationen zwischen Aorta und Vena hepatica bereits unter Kontrollbedingungen bestehen; die Werte der Natriumkonzentrationen in der Vena portae unterscheiden sich auf den ersten Blick nicht von denen in der Vena hepatica, jedoch unter Berücksichtigung des arteriellen Blutzuflusses zur Leber kann gefolgert werden, daß die Leber bereits normalerweise zu einer Modifikation der Zusammensetzung des sie durchfließenden Blutes in der Lage ist.

Dies wird besonders deutlich, wenn die Konzentrationsverhältnisse für Natrium nach enteraler Infusion von Wasser bestimmt werden. Die Resorption aus dem Darmlumen führt durch Transport von Elektrolyten in den Darm bzw. Übertritt von Wasser aus dem intestinalen Lumen in das Blut zur Hypotonie des Portalblutes. Dagegen bleiben die Konzentrationsverhältnisse in der Vena hepatica relativ konstant (Abb.7); lediglich bei Stoßinfusion ist ein geringer Abfall der Natriumkonzentration festzustellen (Abb.5) . Ein spiegelbildliches Ver-

halten zeigt sich bei der enteralen Stoßinfusion von hypertoner Kochsalzlösung (Abb.6) .

Diese Änderungen zeigen sich ebenfalls bei enteraler Dauerinfusion von 9 ml/h Wasser. Betrachtet man in Abb. 8 die aorto-portalen und hepaticoportalen Natriumkonzentrationsdifferenzen, so zeigt sich jeweils eine deutliche Zunahme bis zur 30. Minute. Beide Geraden verlaufen parallel, d.h. die durch die Resorptionsvorgänge bewirkte Zunahme der Konzentrationsdifferenz zwischen Aorta und Vena portae bleibt auch beim Durchfluß durch die Leber bestehen - ein Hinweis für die relative Konstanterhaltung der ionalen Verhältnisse im Lebervenenblut vor dem Einmünden in den großen Kreislauf. Nach der 30. Minute scheint die Kapazität der Leber bezüglich der Pufferwirkung für Wasser allmählich nachzulassen. Dies ist bei dem doch sehr hohen Angebot an Wasser in den durchgeführten Versuchen nicht verwunderlich. Bei enteraler Dauerinfusion von 1,8 %iger NaCl-Lösung ergeben sich bezüglich der Aufnahme der Leber von Natrium bzw. Abgabe von Wasser ähnliche Verhältnisse (Abb.9). Allerdings erscheint die Pufferkapazität der Leber unter diesen Bedingungen wesentlich größer.

Zieht man die in Abb. 5 gefundenen mittleren Natriumkonzentrationen für verschiedene Zeitabschnitte zur Berechnung der Elektrolytclearance der Leber heran, so ergeben sich folgende Befunde: Unter der Voraussetzung,

daß die Leberdurchblutung bei einer 250 g schweren Ratte 15,5 ml/min beträgt, und diese zu 75 % aus Pfortaderblut und zu 25% aus dem Blut der Arteria hepatica erfolgt (OHM und Mitarb., 1971; SAPIRSTEIN und Mitarb., 1960), so ergeben sich für die einzelnen zeitlichen Abschnitte die in Tab. II aufgeführten Werte für das Elektrolytangebot an die Leber bzw. die Elimination von Elektrolyten über die Vena hepatica. Aus der Differenz des Angebotes und der Ausscheidung läßt sich das Ausmaß der regulatorischen Funktion des Leberparenchyms ableiten. Bei einer Gesamtdurchblutung der Leber einer 250 g schweren Ratte von 15,5 ml/min entfallen 11,6 ml auf die Vena portae-Durchblutung und 3,9 ml auf die der Arteria hepatica.

Der Hämatokritwert des Vena portae - Blutes liegt bei unseren Versuchen im Mittel bei 38 Vol. %; hierbei beträgt der Elektrolytverteilungsraum pro Minute 81,5 % (Wassergehalt des Blutes) (AZIZ und Mitarb., 1976). Unter Berücksichtigung der in Tab. II berechneten Mittelwerte für die Natriumkonzentrationen in der Aorta, Vena portae und Vena hepatica ergeben sich folgende Werte für das Natriumangebot: $9,46 \text{ ml/min} \times 149,0 \text{ mVal/l} = 1.409,55 \text{ } \mu\text{Val/min}$ Natrium. Über das Pfortaderblut werden pro Minute also $1.409 \text{ } \mu\text{Val}$ Natrium der Leber zugeführt. Für den Antransport über die Arteria hepatica ergibt sich folgende Berechnung: $3,1 \text{ ml/min} \times 148,3 \text{ mVal} = 470,0 \text{ } \mu\text{Val/min}$ Natrium.

Mittlere Natrium-Konzentration mVal/l			Transportierte Natrium-Menge µVal/min			
A. hep. V. portae V. hepatica			A.hep.(A)	V.Portae(B)	V.hep.(C)	C-(A+B)
Kontrolle Tabelle I	148,3	149,0	149,4	470,0	1409,5	1887 + 7,5
vor Stoßin- fusion	144,8	145,3	145,8	459,0	1374,5	1841,5 + 8
I. (0 - 5.Min)	145,0	137,0	145,3	460	1296	1835,0 + 79
II. (5. -15.Min)	144,9	137,6	143,3	459	1302	1810 + 49
III. (15.-30.Min)	144,2	139,0	144,4	457	1315	1824 + 52
IV. (30.-60.Min)	144,1	141,0	144,8	457	1334	1829 + 38

Tabelle II: Mittlere Natrium - Bewegung in der Leber
bei enteraler Stoßinfusion von 1,5 % H₂O.

Das der Leber entströmende Blut (Vena hepatica) transportiert: $12,63 \text{ ml/min} \times 149,4 \text{ mVal/l} = 1887,0 \text{ } \mu\text{Val/min}$ Natrium.

Es werden also $1882,5 \text{ } \mu\text{Val/min}$ Natrium der Leber angeboten, während $1887,0 \text{ } \mu\text{Val/min}$ Natrium abtransportiert werden. Die aus Tabelle II ersichtlichen mittleren Natriumkonzentrationen betragen für den Zeitraum I : Vena portae: $137,0 \text{ mVal/l}$, für die Arteria hepatica : $145,0 \text{ mVal/l}$ und für die Vena hepatica : $145,3 \text{ mVal/l}$. Insgesamt werden der Leber $1756 \text{ } \mu\text{Val/min}$ zugeführt, und zwar über die Vena portae $1296 \text{ } \mu\text{Val/min}$ und über die Arteria hepatica $460 \text{ } \mu\text{Val/min}$, während über die Vena hepatica $1835 \text{ } \mu\text{Val/min}$ Natrium die Leber wieder verlassen. Das Leberparenchym sezerniert also in dieser Phase pro Minute $79 \text{ } \mu\text{Val}$ Natrium in das Vena hepatica - Blut, bzw. entzieht dem durchströmenden Blut eine entsprechende Menge an freiem Wasser. Die entsprechenden Werte für die Zeitpunkte II, III und IV sind aus Tab. II zu ersehen.

Auch unter Voraussetzung, daß die Berechnungen mit einem relativ großen Fehler behaftet sind, zeigen sie deutlich, daß die Leber bei enteraler Zufuhr von Wasser als Regulationsorgan funktioniert. Unter den dargestellten Bedingungen der Stoßinfusion werden in der ersten Fünfminuten - Periode $79 \text{ } \mu\text{Val/min}$, in der zweiten Periode $49 \text{ } \mu\text{Val/min}$ und in der dritten Periode $52 \text{ } \mu\text{Val/min}$, sowie in der restlichen Versuchszeit bis zur 60. Minute jeweils $38 \text{ } \mu\text{Val/min}$ an Natrium sezerniert bzw. äquivalente

Mittlere Natrium-Konzentration mVal/l			Transportierte Natrium-Menge μVal/min			
A. hep. V. portae V. hepatica			A. hep.(A)	V. portae(B)	V.hep.(C)	C-(A+B)
a.)						
0 Min.	150	150,7	151,1	474	1427	1908 + 7
30.Min.	149	145,4	150,0	471	1377	1895 + 47
60.Min.	149,2	145,9	149,3	471,5	1382	1886 + 32,5
b.)						
0 Min.	150	150,7	150,4	474	1427	1900 - 1
30.Min.	150,1	153,9	150,5	474	1457	1901 - 30
60.Min.	150,4	158,2	151,4	475	1458	1912 - 21
c.)						
0 Min.	150	151,3	150,8	474	1433	1905 - 2
30.Min.	149,5	147,1	150,2	472	1393	1897 + 32
60.Min.	149,0	144,8	146,0	471	1371	1844 + 2

Tabelle III: Mittlere Natrium - Bewegung in der Leber bei Dauerinfusion von 9ml/h Wasser
 bzw. 1,8 % NaCl
 a.) normal hydrierte Tiere; Infusion: H₂O
 b.) normal hydrierte Tiere; Infusion: 1,8 % NaCl
 c.) Dursttiere; Infusion: H₂O

Mengen Wasser von der Leber aufgenommen.

Auch bei enteraler Dauerinfusion von 9 ml pro Stunde Wasser stellt sich z. B. zum Zeitpunkt 60. Minute eine Natrium - bzw. Wasserverschiebung in der gleichen Größenordnung dar: 39,75 $\mu\text{Val}/\text{min}$ Natrium bzw. 2385 $\mu\text{Val}/\text{h}$ Natrium entsprechen 15,9 ml Wasser.

Bei der enteralen Stoßinfusion von 1,8 %iger NaCl-Lösung zeigt sich bezüglich der Natrium - bzw. Wasserverschiebung ein zu den eben geschilderten Befunden spiegelbildliches Verhalten. Bei enteraler Dauerinfusion von 1,8 %iger NaCl - Lösung werden von der Leber im Mittel 25,5 $\mu\text{Val}/\text{min}$ aus dem Pfortaderblut extrahiert, das entspricht ungefähr der Menge Natrium, die durch die hypertone Infusion in der Zeiteinheit zugeführt worden ist.

Bei den Experimenten mit Ratten, denen 24 Stunden vor Versuchsbeginn Wasser entzogen wurde, zeigen sich bereits veränderte Ausgangsbedingungen: besonders fällt auf, daß $\Delta\text{Na}^+_{(\text{H-P})}$ negativ geworden ist, d.h. die Natriumkonzentration in der Vena portae im Vergleich zu der in der Vena hepatica angestiegen ist. Aus Abb. 10 ist zu ersehen, daß bis zur 30. Minute die Pufferwirkung der Leber ähnlich wie bei nicht durstenden Tieren funktioniert. Anschließend scheint das Regulationsvermögen des Darmes bei weiterlaufender enteraler Hydrierung mit Wasser durchbrochen zu werden, erkenntlich am hohen Wert $\Delta\text{Na}^+_{(\text{A-P})}$; außerdem ist die Aufnahmekapazität der Leber unter

diesen Versuchsbedingungen erschöpft, so daß es zu einem raschen Übertritt von Wasser aus dem Portalkreislauf in den großen Kreislauf kommt.

Zusammenfassend zeigen die durchgeführten Versuche, daß normalerweise bei enteralem Angebot von Wasser und Elektrolyten primär die Leber reagiert, und zwar als osmotisches Pufferorgan durch Speicherung bzw. Abgabe von Wasser bzw. Mineralien. Dies ist als zusätzlicher Mechanismus zur Aufrechterhaltung der Homöostase im großen Kreislauf neben den humoralen und nervösen Steuerungen anzusehen, die durch die Leber bzw. den Portalkreislauf als Rezeptororgane veranlaßt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen werden an nicht narkotisierten Ratten durchgeführt, denen zuvor Verweilkatheter in folgende Gefäße gelegt wurden : Aorta, Vena portae und Vena hepatica. Außerdem wurde zur enteralen Flüssigkeitszufuhr ein Duodenalkatheter einoperiert. Die Natriumkonzentrationen werden in den Gefäßen zu identischen Zeitpunkten vor und nach enteraler Stoßinfusion von Wasser verfolgt. Während die Na^+ - Konzentration in der Vena portae rasch absinkt, ändern sich die entsprechenden Werte in der Vena hepatica geringfügig mit zeitlicher Verzögerung, in der Aorta praktisch überhaupt nicht.

Ein spiegelbildliches Verhalten ist nach der enteralen Stoßinfusion von 1,8 %iger NaCl - Lösung zu finden. Diese Änderungen können ebenfalls nach enteraler Dauerinfusion von Wasser bzw. 1,8 %iger NaCl - Lösung gesehen werden. Aus den experimentell in den verschiedenen Gefäßen ermittelten Natriumkonzentrationen lassen sich unter Berücksichtigung der Blutflüsse in Arteria hepatica, Vena portae und Vena hepatica die Elektrolytclearance der Leber für die jeweiligen Versuchsbedingungen und Zeitabschnitte berechnen. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß die osmotischen Verhältnisse im großen Kreislauf bei enteraler Zufuhr von hypo - und hypertonen Elektrolytlösungen durch die Wirksamkeit der Leber als Pufferorgan weitgehend aufrechterhalten werden.

LITERATURVERZEICHNIS

AZIZ, O., HABERICH, F.J., NOWACKI, P.E.:

Technik der Dauerkatheterisierung
der V. portae und V. cava caudalis
an der wachen Ratte.
Naturwissenschaften 51, 557, 1964

AZIZ, O. :

Untersuchungen im strömenden Blut
wacher Versuchstiere und des Menschen.
I. Konduktometrische Methoden an Ratten.
Res. exp. Med. 164, 283, 1974

AZIZ, O., SOMMER, E.:

Untersuchungen im strömenden Blut wacher
Versuchstiere und des Menschen.
II. Untersuchungen zum Resorptionsmecha-
nismus von Wasser aus dem Darm in das
Blut der V. portae bei der Ratte.
Res. exp. exp. Med. 169, 45, 1976

BONJOUR, J.P., MALVIN, R.L.:

Plasma concentrations of ADH in conscious
and anesthetized dogs.
Amer. J. Physiol. 218, 1128, 1970

BECKMANN, K.:

Leber und Mineralhaushalt
II. Mitteilung: Die Wasser- und Ionenab-
gabe der normalen Leber an das Blut, die
Lymphe und die Galle.
Dtsch. Arch. für Klinische Medizin 160,
63, 1928

COHNHEIM, J., LICHTHEIM, L.:

Über Hydrämie und hydrämisches Ödem.
Virchows Arch. path Anat. 69, 106, 1877

DEMOOR, J.:

Les variations de la pression osmotique
des cellules hepatiques étudiées par la
methode plethysmographique.
Inst. Solvay. Trav. du lab. de physiol.
(Brux.) VII, No. 1,1, 1905 - 1906

- DENNHARDT, R., OHM, W.W., HABERICH, F.J.:
Die Ausschaltung der Leberäste des
N. vagus an der wachen Ratte und ihr
Einfluß auf die hepatogene Diurese -
indirekter Beweis für die afferente
Leitung der Leber - Osmorezeptoren
über den N. vagus.
Pflügers Arch. 328, 51, 1971
- DENNHARDT, R., HABERICH, F.J.:
Wirkung von antidiuretischen Hormon
auf den Netto - Wasser - und Elektro-
lyttransport am Dünndarm wacher Ratten.
Pflügers Arch. 334, 74, 1972
- HABERICH, F.J., AZIZ, O., NOWACKI, P.E.:
Über einen osmorezeptorisch tätigen
Mechanismus in der Leber.
Pflügers Arch. ges. Physiol 285, 73, 1965
- HABERICH, F.J., AZIZ, O., NOWACKI, P.E.:
Flüssigkeitsspeicherung in der Leber
nach enteraler Wasserresorption.
Pflügers Arch. 288, 306, 1965
- HABERICH, F.J.: Osmoreception in portal circulation.
Symposium Amer. Physiol. Soc. Washington
Fed. Proc. 27, 1137, 1968
- LEAF, A.: On the mechanism of fluid exchange of
tissues in vitro.
Biochem. J. 62, 241, 1956
- LOESCHKE, K., HARE, D., CZAKY, T.Z.:
Passiv sugar flux across frog jejunum
in vitro.
Pflügers Arch. 328, 1, 1971
- LYDTIN, H.: Untersuchungen über Mechanismen der
Osmo- und Volumenregulation.
II. Untersuchungen über den Einfluß
intravenös, intraportal und oral zu-
geführter hypertoner Kochsalzlösungen
auf die Diurese des Hundes.
Z. ges. exp. Med. 149, 193, 1969

- LYDTIN , H.: Untersuchungen über Mechanismen der Osmo- und Volumenregulation. III. Untersuchungen am Menschen über die Wirkung von oral und intravenös zugeführten Kochsalzlösungen auf die Harnausscheidung. Z. ges. exp. Med. 149, 211, 1969
- MACKNIGHT, A.D.C., JENNIFER P. PILGRIM, BRIDGET A. ROBINSON: The regulation of cellular volume in liver slices. J. Physiol. 238, 279, 1974
- MAUTNER, H., PICK, E.P.: Über die durch 'Schockgifte' erzeugten Zirkulationsstörungen. Münch. Med. Wschr. 62, 1141, 1915
- MOLITOR, H., PICK, E.P.: Die Bedeutung der Leber für die Diurese. Naunyn - Schmiedebergs Arch. exp. Path.- Pharmac. 97, 317, 1923
- NIIJIMA, A.: Afferent discharges from osmoreceptors in the liver of the guinea pig. Science 166, 1519, 1969
- OHM, W.W., AZIZ, O., HERZER, R., HABERICH, F.J.: Messung der dynamischen Dehnungseigenschaften des gesamten Mesenterialkreislaufs als Grundlage für eine Methode der Blutflußmessung in der V. portae wacher Ratten. Pflügers Arch. 328, 57, 1971
- SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden, Seite 140 Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1958
- SAPIRSTEIN, L.A., SAPIRSTEIN, E.H., BREDEMEYER, A.: Effect of hemorrhage on the cardiac output and its distribution in the rat. Circulat. Res. 8, 135, 1960
- WIGGINS, P.M.: Selective accumulation of potassium ion by gel and kidney slices. Biochim. biophys. Acta 88, 595, 1964

Herrn Prof. Dr. med. R. Dennhardt danke ich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und den sachlichen Rat bei der Durchführung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Reschke und Frau Horst für ihre bereitwillige Hilfe in labortechnischen Problemen, sowie Herrn Mazzola für die technische Anfertigung der Zeichnungen und Photographien .

